

Abstract

Ye. I. Dubovyk,

Ye. A. Harbuzova,

A. V. Ataman,

Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov St, Sumy, Ukraine, 40007

GENDER DIFFERENCES IN THE ASSOCIATION OF VITAMIN K EPOXIDE REDUCTASE COMPLEX SUBUNIT 1 GENE PROMOTER POLYMORPHISM WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE

Introduction. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) is integral 163-amino acid long transmembrane protein (18 kDa) which is widely expressed in many organs and tissues of the human and animal organisms and it is necessary for activation of vitamin K-dependent coagulation factors (II, VII, IX, X), anticoagulation factors (Protein C, S, Z) and proteins with anti-calcification properties (Matrix Gla-protein, Gla-rich protein) in the vitamin K cycle. It can be assumed that VKORC1 dysfunction might cause activity reduction of vitamin K-dependent proteins, and thus might lead to thrombosis and vascular calcification. Considering the above mentioned the aim of present work was to perform a case-control study on representatives of both genders of the north-eastern region of Ukraine in order to assess the possible association between *VKORC1* gene promoter G-1639A polymorphism with ischemic atherothrombotic stroke (IAS).

Materials and methods. The study group included 170 unrelated Ukrainian patients with a mean age of 64.7 ± 0.73 years who had IAS. The control group consisted of 124 clinically healthy individuals with the absence of cardio-vascular pathologies. *VKORC1* promoter G-1639A (rs9923231) polymorphism genotyping was performed using PCR-RFLP (polymerase chain reaction with following restriction fragment length polymorphism analysis) method. Most statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, $P < 0.05$ was considered significant.

Results. It was shown that ratio of main homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes in stroke patients was 39.4 %, 48.8 %, 11.8 % (in control – 34.7 %, 53.2 %, 12.1 %, $P = 0.027$). Genotypic association between G-1639A polymorphism and IAS was revealed in women after adjustment for covariates of age, BMI, smoking status and arterial hypertension under dominant ($P_{adj} = 0.038$, $OR_{adj} = 2.848$, 95 % CI = 1.058–7.665 for G/A and A/A genotypes) and additive ($P_{adj} = 0.049$, $OR_{adj} = 2.888$, 95 % CI = 1.006–8.293 for G/A genotype) model. In men significant difference was present only in the crude additive model ($P_{obs} = 0.049$, $OR_{obs} = 2.240$, 95 % CI = 1.002–5.007 for A/A genotype), but was lost after adjustment ($P_{adj} = 0.077$).

Conclusion. Obtained results suggested that -1639A allele can be a possible genetic risk factor for ischemic stroke in women in Ukrainian population.

Keywords: VKORC1, gene polymorphism, ischemic stroke.

Corresponding author: janitor@ukr.net

Резюме

Є. І. Дубовик,
Є. А. Гарбузова,
О. В. Атаман,

Сумський державний університет,
ул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРА ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Метою представленої роботи було встановлення можливого зв'язку поліморфізму G-1639A промотора гена *VKORC1* з ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) в осіб різної статі.

Матеріали і методи. Для дослідження була використана венозна кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) та 124 практично здорових осіб (контрольна група). Визначення G-1639A (rs9923231) поліморфізму гена *VKORC1* проведено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Основну частину статистичного аналізу виконано з використанням програми SPSS (версія 17.0).

Результати. У хворих з ішемічним інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем склало 28,8, 46,5 і 24,7%, а в контрольній групі – відповідно 43,6, 39,5 і 16,9 % ($P = 0,027$). У жінок, які є носіями мінорного А-алеля, ризик розвитку ІАТІ після поправки на вік, звичку паління, ІМТ та артеріальну гіпертензію був у 2,9 рази (95 % CI = 1,058–7,665; $P_{\text{попр}} = 0,038$) вищий, ніж у жінок з G/G генотипом (відповідно до домінантної моделі).

Висновок. Одержані результати свідчать, що -1639A-алель може бути генетичним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту в осіб жіночої статі в українській популяції.

Ключові слова: *VKORC1*, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

Резюме

Є. І. Дубовик,
Є. А. Гарбузова,
А. В. Атаман,

Сумський державний університет,
ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, Україна,
40007

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОМОТОРА ГЕНА ВИТАМИН К-ЭПОКСИД РЕДУКТАЗЫ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Целью представленной работы было установление возможной связи полиморфизма G-1639A промотора гена *VKORC1* с риском развития ишемического атеротромботического инсульта (ИАТИ) у лиц разного пола.

Материалы и методы. Для исследования была использована венозная кровь 170 больных с ИАТИ (42,4 % женщин и 57,6 % мужчин) и 124 практически здоровых индивидуумов (контрольная группа). Определение G-1639A (rs9923231) полиморфизма гена *VKORC1* выполнено с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов. Основную часть статистического анализа осуществлено с использованием программы SPSS (версия 17.0).

Результаты. У больных с ишемическим инсультом соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составило 28,8, 46,5 и 24,7 %, а в контрольной группе – соответственно 43,6, 39,5 и 16,9 % ($P = 0,027$). У женщин, которые являются носителями минорного А-аллеля, риск развития ИАТИ после поправки на возраст, привычку курения, ИМТ и артериальную гипертензию был в 2,9 раза (95 % CI = 1,058–7,665; $P_{\text{попр}} = 0,038$) выше, чем у женщин с G/G генотипом (в соответствии с



доминантної моделлю).

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что -1639A-аллель может быть генетическим фактором риска развития ишемического инсульта у лиц женского пола в украинской популяции.

Ключевые слова: VKORC1, полиморфизм генов, ишемический инсульт.

Автор, відповідальний за листування: janitor@ukr.net

Вступ

За останніми даними ВООЗ, смертність від інфаркту головного мозку складає 12–15 % від загального числа смертності [1]. Найпоширенішими серед інсультів ішемічного генезу є гострі порушення мозкового кровообігу, спричинені церебральним атеросклерозом [2]. Так, за повідомленнями різних авторів, на частку атеротромботичного інсульту припадає від 60 % до 75 % усіх випадків ішемічних інсультів [2, 3, 4]. Слід також відзначити, що фатальні ускладнення атеросклерозу мозкових судин належать до найбільш поширених причин смертності та інвалідності не тільки серед осіб похилого віку, але й серед працездатного населення [5].

Як і більшість поширених захворювань людства, ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ) належить до групи мультифакторіальних хвороб. Одним з основних факторів, що має важливе значення в розвитку інфаркту головного мозку, є генетична схильність [4]. На сьогодні налічується значна кількість робіт, що присвячені вивченню ролі поліморфних варіантів різноманітних генів у патогенезі ішемічного інсульту [6, 7]. До цієї групи відносять і ген вітаміну К-епоксид редуктази (*VKORC1*), що кодує каталітичну субодиницю 1 вітаміну К-епоксид редуктазного комплексу. Вказаний фермент є необхідним для активації вітаміну К-залежних факторів згортання крові (протромбін, фактор VII, IX, X), антикоагулянтних білків (протеїн С, S, Z) та білків з групи інгібіторів ектопічної кальцифікації (матриксний Gla-протеїн, Gla-rich протеїн) під час модифікації в циклі вітаміну К [8]. Припускається, що порушення функціонування вказаних протеїнів може вести до змін реологічних властивостей крові, посиленого тромбоутворення та сприяти мінералізації середньої стінки артерій (артеріосклероз Менкеберга) та (або) накопиченню кальцію в атероматозній бляшці [9].

Враховуючи той факт, що функціонування вітаміну К-епоксид редуктази може мати відно-

шення до розвитку кальцифікації судинної стінки та процесів тромбogeneзу, що є основними складовими формування атеросклеротичного ураження мозкових артерій, метою представленого дослідження став пошук можливого зв'язку функціонального поліморфізму промотора гена *VKORC1* з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб різної статі.

Матеріал і методи.

Для дослідження була використана венозна кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік $64,7 \pm 0,73$ роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу, клінічної картини хвороби та результатами комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [10] на підставі даних анамнезу, особливостей клінічного перебігу хвороби, результатів ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови та ЕКГ. Пацієнти з кардіоеMBOLІчним ішемічним інсультом та ішемічним інсультом нез'ясованої етіології виключались із дослідної групи.

Група практично здорових осіб складалася із 124 практично здорових донорів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску та проведення загальноприйнятого неврологічного огляду. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм), однак середній вік першої ($76,7 \pm 0,93$ роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено Комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Перед



включенням у дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Визначення G-1639A (rs9923231) поліморфізму промотора гена *VKORC1* проведено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Венозну кров для генотипування набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням калієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) в якості антикоагулянта ("Sarstedt", Німеччина). Кров заморожували та зберігали при температурі – 20 °С. ДНК з неї виділяли із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США).

Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт поліморфізму rs9923231, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-GCCAGCAGGAGAGGAAATA-3', зворотного (antisense) – 5'-AGTTTGGACTACAGGTGCCT-3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази (ThermoFisher Scientific, США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація потрібного фрагмента промотора гена *VKORC1* складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 61,0 °С (45 с) і елонгація – 72 °С (50 с). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С протягом 18 годин із 5 ОД рестриктази *MspI* (*HpaII*) (ThermoFisher Scientific, США). Якщо в -1639 позиції гена *VKORC1* містився гуанін, ампліфікат, який складався з 290 пар основ, розщеплювався рестриктазою *MspI* на два фрагменти – 168 і 122 пар основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для *MspI* втрачався, і в гелі візуалізувався один фрагмент завдовжки 290 пар основ.

Ампліфікати досліджуваних фрагментів гена *VKORC1* після рестрикції розділяли в 2,0 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора (Біоком, Росія).

Основну частину статистичного аналізу проведено з використанням програми SPSS (версія

17.0). Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах, а також для перевірки відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга застосовували χ^2 -критерій Пірсона. З метою встановлення ризику розвитку ІАТІ розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (CI) для чотирьох моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивна (референс – генотипи із основним алелем), наддомінанта (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем в якості референсного генотипу). Такі фактори ризику атеросклерозу, як вік, ІМТ, паління та артеріальна гіпертензія, були застосовані в якості коваріат під час мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважали статистично значимими.

Результати дослідження.

Розподіл генотипів за поліморфізмом G-1639A гена *VKORC1* у хворих з ІАТІ (частота мінорного алеля 0,476) та в контролі (частота мінорного алеля 0,371) не відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($P > 0,05$).

Частоти, з якими зустрічались різні генотипи за поліморфізмом промотора гена *VKORC1* у хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи представлені в таблиці 1. Так, у дослідній групі співвідношення гомозигот за основним алелем (G/G), гетерозигот (G/A) і гомозигот за мінорним алелем (A/A) складало 28,8, 46,5 і 24,7 %, а в контрольній групі – відповідно 43,6, 39,5 і 16,9 %. Відмінність розподілу зазначених генотипів між групою хворих з інсультом та контролем була статистично достовірною ($P = 0,027$). При цьому порівняння частот генотипів за досліджуваним поліморфним сайтом гена *VKORC1* окремо серед осіб жіночої та чоловічої статі показало, що різниця між хворими з ІАТІ та контрольною групою не є значимою ($P = 0,228$ та $P = 0,119$, відповідно).

Результати аналізу зв'язку різних генотипів за G-1639A поліморфізмом гена *VKORC1* з ІАТІ в осіб різної статі з урахуванням чотирьох основних моделей успадкування наведені в таблиці 2. Було встановлено, що в жінок жоден з генотипів за поліморфним сайтом промотора гена *VKORC1* не асоційований з розвитком ішемічного інсульту, якщо проводити аналіз без урахування інших факторів ризику атеросклерозу.



Таблиця 1 – Розподіл генотипів за G-1639A поліморфізмом гена *VKORC1* у пацієнтів з ІАТІ та в контрольній групі

Група	n	Генотип			P
		G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)	
Загалом					
ІАТІ	170	49 (28,8)	79 (46,5)	42 (24,7)	0,027
Контроль	124	54 (43,6)	49 (39,5)	21 (16,9)	
Жінки					
ІАТІ	72	18 (25,0)	39 (54,2)	15 (20,8)	0,228
Контроль	45	18 (40,0)	20 (44,4)	7 (15,6)	
Чоловіки					
ІАТІ	98	31 (31,6)	40 (40,8)	27 (27,6)	0,119
Контроль	79	36 (45,6)	29 (36,7)	14 (17,7)	

Примітка: n – кількість осіб у підгрупі; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; P – статистично значущість відмінностей за χ^2 -критерієм.

Проте, після поправки на вік, звичку паління, ІМТ та артеріальну гіпертензію з'ясувалось, що у жінок, які є носіями мінорного А-алеля, ризик розвитку ІАТІ був у 2,9 рази (95 % CI = 1,058–7,665; $P_{\text{попр}} = 0,038$) вищий, ніж у жінок з G/G генотипом (відповідно до домінантної моделі).

Результати аналізу в рамках адитивної моделі показали, що ризик настання ІАТІ у жінок, які є гетерозиготами (G/A), був також у 2,9 рази (95 % CI = 1,006–8,293; $P_{\text{попр}} = 0,049$) вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (G/G).

Таблиця 2 – Аналіз зв'язку G-1639A поліморфізму гена *VKORC1* з ІАТІ в осіб різної статі

Модель	$P_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}$ (95 % CI)	$P_{\text{попр}}$	$OR_{\text{попр}}$ (95 % CI)
Жінки				
Домінантна	0,090	2,000 (0,899–4,452)	0,038	2,848 (1,058–7,665)
Рецесивна	0,479	1,429 (0,533–3,832)	0,520	1,498 (0,437–5,135)
Наддомінантна	0,307	1,477 (0,699–3,124)	0,133	2,046 (0,804–5,207)
Адитивна ^a	0,122	1,950 (0,836–4,549)	0,049	2,888 (1,006–8,293)
	0,178	2,143 (0,706–6,501)	0,149	2,747 (0,697–10,826)
Чоловіки				
Домінантна	0,058	1,809 (0,979–3,344)	0,082	2,102 (0,911–4,582)
Рецесивна	0,126	1,766 (0,853–3,656)	0,196	1,958 (0,708–5,415)
Наддомінантна	0,578	1,189 (0,646–2,187)	0,521	1,292 (0,591–2,823)
Адитивна ^a	0,173	1,602 (0,813–3,154)	0,166	1,872 (0,770–4,551)
	0,049	2,240 (1,002–5,007)	0,077	2,830 (0,894–8,959)

Скорочення: 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; $P_{\text{спост}}$ – спостережене значення P (без поправки на коваріати); $OR_{\text{спост}}$ – спостережене відношення шансів; $P_{\text{попр}}$ – значення P після поправки на вік, звичку паління, ІМТ та артеріальну гіпертензію; $OR_{\text{попр}}$ – відношення шансів після поправки на коваріати.

^aПерший рядок в адитивній моделі відображає порівняння G/A генотипу з G/G генотипом, другий рядок – порівняння A/A генотипу з G/G генотипом.

Зв'язок генотипів за поліморфізмом G-1639A гена *VKORC1* з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб чоловічої статі був установлений лише під час аналізу без поправки на коваріати. Так, у чоловіків з генотипом A/A ризик ІАТІ був у 2,2 рази (95 % CI = 1,002–5,007; $P_{\text{спост}} = 0,049$) вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (генотип G/G) тієї ж статі (відповідно до адитивної моделі). Після врахування таких факторів ризику атеросклерозу, як вік, ІМТ, звичка паління та артеріальна гіпертензія за допомогою мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу, статистична значущість знайденого зв'язку втрачалась ($OR_{\text{попр}} = 2,830$; 95 % CI = 0,894–8,959; $P_{\text{попр}} = 0,077$). Асоціація генотипів з ІАТІ в осіб чоловічої статі під час аналізу в інших моделях успадкування була не достовірною як до, так і після поправки на відомі фактори ризику атеросклерозу.

Обговорення результатів.

Поліморфізм G-1639A (rs9923231) знаходиться у другому нуклеотиді E-боксу (CA/GGGTG) промотора гена *VKORC1* та спричиняє заміну гауїна на аденін в -1639 положенні. Така нуклеотидна конверсія призводить до перебудови E-боксу (з CGGTG на CAGGTG), що дозволяє приєднуватись до нього репресивним білкам [11].

Одержані в представленому дослідженні результати вказують на те, що існують достовірні відмінності в розподілі генотипів за G-1639A поліморфізмом гена *VKORC1* між хворими з ІАТІ та особами контрольної групи серед населення Північно-Східного регіону України. Ці відмінності зокрема характерні для осіб жіночої статі. Показано, що жінки, які є носіями мінорного A-алеля, мають вищий ризик розвитку ішемічного інсульту, ніж особи жіночої статі з G/G генотипом.

Схожі дослідження в подібному напрямі на даний час є незначними та досить суперечливими. Porojan et al. досліджували асоціацію різних алельних поліморфізмів генів *VKORC1* та *KLOTHO* з розвитком атеросклерозу та кальцифікації судин. Було виявлено, що C1173T поліморфізм першого інтрона гена *VKORC1* пов'язаний з мінералізацією стінок артеріальних судин та виступає генетичним фактором ризику атеросклеротичного ураження [12]. Wang et al. ідентифікували гаплотипний блок у гені *VKORC1*, що включає п'ять основних некодуючих SNP (G-1639A, C1173T, C1542G,

T2255C і G3730A) із високим неврівноваженим зчепленням [13]. Дослідники встановили, що алель 2255C, що репрезентує гаплотип G-C-G-C-A, майже удвічі збільшував ризик ішемічного інсульту, ішемічної хвороби серця та розширення аорти в китайській популяції. У 2010 році Shyu et al. вивчали зв'язок поліморфізму генів *GCCX* (rs699664), *VKORC1* (rs9923231) та *NQO1* (rs1800566) з розвитком ішемічного атеросклеротичного інсульту. Вчені виявили проєктивний ефект зазначених поліморфних локусів відносно ризику розвитку ішемічного інсульту. Синергізм досліджуваних сайтів був більш вираженим у пацієнтів, які не були курцями та не вживали спиртних напоїв [14].

Натомість, у роботі Hindorff et al. не встановлено достовірної асоціації гаплотипів гена *VKORC1* з інфарктом міокарда, ішемічним інсульту та венозним тромбозом серед населення США [15]. Ragia et al. не знайшли значимої різниці в розподілі генотипів за G-1639A поліморфним сайтом у грецьких пацієнтів з ішемічним інсульту та в контрольній групі [16]. Відповідно до цього, два дослідження, виконані в Бельгії [17] та Німеччині [18], також не виявили зв'язку між гаплотипами гена *VKORC1* та різними підтипами ішемічного інсульту.

Механізми реалізації дії генетичного фактору, який ми вивчали в представленій роботі, можуть бути пов'язані як із впливом на процеси мінералізації артерій еластичного-м'язового типу, так і з впливом на процеси згортання крові [19]. Така обставина має велике значення для патогенезу ішемічної хвороби серця та інфаркту головного мозку. При цьому результати робіт деяких дослідників свідчать про антагоністичний характер взаємодії між коагуляцією та кальцифікацією судинної стінки, а *VKORC1* пропонується розглядати як біологічний місток між цими процесами [20]. Сьогодні також існує думка, що існування ектопічної кальцифікації як активного та запрограмованого процесу може вказувати на його адаптивне значення в патогенезі атеросклерозу [21]. Не виключається, що мінералізація є оптимальним варіантом припинення поширення патологічного процесу в судинній стінці, а фактори, що перешкоджають відкладанню кальцію слід розглядати як фактори ризику дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Звичайно, таке припущення вимагає як експериментальних, так і клінічних підтверджень, а, отже, робить необхідним продов-



жувати дослідження в цьому напрямку. На цьому етапі важливо зробити висновок про те, що поліморфізм промотора гена *VKORC1* мож-

на вважати одним з генетичних чинників розвитку серцево-судинних захворювань.

Висновки

У представників української популяції поліморфізм G-1639A гена *VKORC1* асоційований з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту. Існують певні відмінності між особами жіночої і чоловічої статі щодо зв'язку G-1639A

поліморфізму гена *VKORC1* з ІАТІ. Жінки, які є носіями мінорного А-алеля, мають вищий ризик розвитку ішемічного інсульту, ніж особи жіночої статі з G/G генотипом. При цьому у чоловіків досліджуваний генетичний маркер не є фактором ризику ІАТІ.

Перспективи подальших досліджень

З урахуванням актуальності проблеми атеросклерозу та його ускладнень подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення зв'язку інших поліморфних локусів генів циклу вітаміну К з ішемічним інсультом та гострим коронарним синдромом.

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму “генів ектопічної кальцифікації” з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № 91.01.01.15-17.

References (список літератури)

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4):18–209.
2. Rothwell PM. Atherothrombosis and ischaemic stroke. *BMJ*. 2007; 334(7590):379–380.
3. Haeusler KG, Grittner U, Fiebach JB, Endres M et al. HEart and BRain interfaces in Acute ischemic Stroke (HEBRAS) – rationale and design of a prospective observational cohort study. *BMC Neurol*. 2015;15:213.
4. Jickling GC, Sharp FR. Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):349–360.
5. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 10. 2012;(252):1–207.
6. Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity. *Eur J Neurol*. 2010;17(5):757–759.
7. Keavney B1, McKenzie C, Parish S, Palmer A. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Lancet*. 2000;355(9202):434–442.
8. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K Dependent Proteins and the Role of Vitamin K2 in the Modulation of Vascular Calcification: A Review. *Oman Med J*. 2014;29(3): 172–177.
9. O'Young J, Liao Y, Xiao Y, Jalkanen J et al. Matrix Gla protein inhibits ectopic calcification by a direct interaction with hydroxyapatite crystals. *J Am Chem Soc*. 2011;133(45):18406–18412.
10. Adams HP Jr1, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
11. Wang D, Chen H, Momary KM et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood*. 2008;112(4):1013–1021.
12. Porojan M, Dumitrașcu DL. Genetic polymorphism of *VKORC1* and *KLOTHO* genes associated with atherosclerosis. *Clujul. Medical*. 2012;85(4):533–536.
13. Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Yang Y et al. *VKORC1* haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). *Circulation*. 2006;113(12):1615–1621.
14. Shyu HY, Fong CS, Fu YP, Shieh JC et al. Genotype polymorphisms of *GGCX*, *NQO1*, and *VKORC1* genes associated with risk



- susceptibility in patients with large-artery atherosclerotic stroke. *Clin Chim Acta*. 2010;411(11-12):840–845.
15. Hindorff LA, Heckbert SR, Smith N, Marcicante KD, Psaty BM. Common VKORC1 variants are not associated with arterial or venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(10):2025–2027.
 16. Ragia G, Marousi S, Ellul J et al. Association of Functional VKORC1 Promoter Polymorphism with Occurrence and Clinical Aspects of Ischemic Stroke in a Greek Population. *Disease Markers* 2013;35(6):641–646.
 17. Lemmens R, Abboud S, Vanhees L et al. Lack of association between variants in the VKORC1 gene and cerebrovascular or coronary heart disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6:2220–2223.
 18. Arnold M-L, Lichy C, Werner I et al. Single nucleotide polymorphisms in the VKORC1 gene and the risk of stroke in the Southern German population. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;100(4):614–617.
 19. Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs*. 2009;32(2):67–74.
 20. Wallin R, Schurgers L, Wajih N. Effects of the blood coagulation vitamin K as an inhibitor of arterial calcification. *Thromb. Res*. 2008;122:411–417.
 21. Abedin M, Tintut Y, Demer L. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004;24:1161–1170.

(received 15.09.2016, published online 29.09.2016)

(одержано 15.09.2016, опубліковано 29.09.2016)

